Über das Verhalten der

Leukocytose

nach Bakterieninjektionen.

INAUGURAL-DISSERTATION

WELCHE

ZUR ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN UND CHIRURGIE

MIT ZUSTIMMUNG

DER MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

AM 5. JUNI 1894

NEBST DEN ANGEFÜGTEN THESEN

ÖFFENTLICH VERTEIDIGEN WIRD

DER VERFASSER

Robert Franz Müller

aus Berlin.

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

OPPONENTEN:

Herr Dr. med. Hans Gossen, Arzt.
„ Dr. med. Oscar Kohnstamm, Arzt.
„ Dr. med. Wilhelm Moxter.

BERLIN.
C. VOGTS BUCHDRUCKEREI (E. EBERING).
Linkstrasse 16.

Meinen Eltern

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535723_0076

Die unklare Auffassung von der Krankheit als Kampf zwischen Leben und Tod ist ein Ausdruck dafür, wie mangelhaft und dürftig noch bis in das vergangene Jahrhundert hinein die Kenntnisse auf dem Gebiet der Morphologie und Physiologie waren, und wenn auch Schönlein in der Krankheit schon einen Kampf des lebenden Körpers gegen kosmische und tellurische Schädlichkeiten sah, so wurden die seltsamen Vorstellungen der alten Humoral- und Solidarpathologie über den Sitz und das Wesen der Krankheit doch erst beseitigt und das Problem der biologischen Vorgänge während der Krankheit seiner Lösung ein gut Stück näher gebracht durch Einführung des cellularen Princips in die Pathologie. Nunmehr wird die kranke Zelle Mittelpunkt der Betrachtung, und die Krankheit erscheint nicht mehr als Kampf zwischen Leben und Tod, sondern als Ausdruck einer Aenderung in der physiologischen Funktion der Zellen, wenn auch die Ursachen dieser Aenderung, die einwirkenden Schädlichkeiten zunächst noch unbekannt blieben.

Neues Licht in die dunklen Vorgänge schien die Entdeckung einiger Mikroorganismen zu bringen, die sich regelmässig bei gewissen Krankheiten fanden, und bald war die Anschauung ganz verbreitet, dass eine Reihe von Krankheiten durch die Anwesenheit gewisser kleinster Lebewesen im Körper hervorgerufen würden; der Bacillus stand im Mittelpunkt des Interesses. Vielfach vergass man über den Bacillen völlig die Zellen und glaubte mit der Kenntnis des Erregers einer Krankheit auch das Wesen derselben erfasst zu haben, eine Vorstellung, der man

noch heute in gebildeten Laienkreisen und bei Leuten mit medicinischer Halbbildung begegnen kann.

Dieser Bacillenwut trat Virchow entgegen in einem Aufsatz „Der Kampf der Zellen und der Bakterien", mit dem er den ersten Band des zweiten Hunderts seines Archivs eröffnete. Wie weit die Mikroorganismen bereits in den Vordergrund des medicinischen Interesses getreten waren, geht aus einigen charakteristischen Sätzen hervor, die Virchow an dieser Stelle aus dem Journal médical quotidien[1] zum Abdruck bringt; dort wird behauptet: „La pathologie cellulaire a vécu . . . . A bas les cellules, vivent ces êtres indépendants, infiniment petits etc." und eine neue Aera der Medicin unter Herrschaft der Bakterien angekündigt. „Die armen kleinen Zellen!" fährt Virchow an dieser Stelle fort: „Sie waren in der That eine Zeitlang in Vergessenheit geraten. Mancher, der vermittelst seines Abbée-Zeiss'schen Instrumentes die Zellen unsichtbar machte, wie wenn sie Tarnkappen angezogen hätten, und der schliesslich nur die gefärbten Mikroben erblickte, mochte wirklich glauben, die Zellen seien gar nicht mehr „in Betracht zu ziehen." Aber sie sind doch noch da und sie sind, um es offen zu sagen, immer noch die Hauptsache." Virchow bringt die Zelle wieder zu ihrem Recht und bezeichnet den Kampf der Zellen gegen die parasitären Mikroorganismen als den Kern der medicinischen Forschung über Krankheiten, bei denen die Anwesenheit von Mikroorganismen eine Rolle spielt, und als Aufgabe der nächsten Zukunft stellt er die Untersuchung der lebenden Zellen in Bezug auf ihre Widerstandskräfte und den Mechanismus ihres Wehrkampfes hin.

Zu den ersten Untersuchungen, welche über das Verhalten der Zellen den Bakterien gegenüber angestellt wurden, gehören die Arbeiten von Metschnikoff; er untersuchte die Erkrankung der Daphnien, welche durch einen von ihm unter dem Namen Monospora bicuspidata in die Wissenschaft eingeführten Sprosspilz hervorgerufen wird, und fand, dass die in den Körper der Tiere gelangenden Sporen des Parasiten von weissen Blutzellen

[1] Journal médical quot. 1885. No. 61. p. 3.

angegriffen, getötet und zum Zerfall gebracht werden. Nach dieser Eigenschaft der Blutkörperchen, Mikroorganismen aufzunehmen und also gleichsam aufzufressen, nennt er sie Fresszellen und baut auf dieser Grundlage seine Phagocytentheorie auf, indem er den Blutkörperchen die Rolle zuschreibt, den Organismus gegen Infektionsstoffe zu schützen. Dieser Schutz ist aber nur in den Fällen vollkommen, wo wirklich alle Sporen vernichtet werden, während die Krankheit zum Ausbruch kommt, wenn entweder eine zu grosse Anzahl Sporen in die Leibeshöhle der Daphnien gelangt, oder wenn aus andern Gründen eine oder mehrere Sporen von Blutkörperchen unberührt bleibt.

Im Sinne dieser Anschauung erfährt die von Koch[1] gefundene Thatsache, dass die mit Milzbrand inficierten Frösche immun bleiben, zugleich aber sich bei ihnen bacillenhaltige Zellen vorfinden, durch Metschnikoff eine Deutung dahin, dass in diesem Fall die Phagocyten als Sieger auftreten, während in andern Fällen, wie z. B. bei der Mäusesepticaemie, die Phagocyten zwar auch Bacillen auffressen, aber dennoch unterliegen, weil die Eindringlinge sich zu stark vermehren, die Blutkörperchen zuviel Bacillen auffressen und daher schliesslich platzen und zerfallen, wodurch dann die Spaltpilze wieder frei werden.

Die von Buchner vertretene Auschauung, nach welcher „der Entzündungsprocess nur einen schädlichen Einfluss auf die im Gewebe vorhandenen Spaltpilze zu äussern vermag“ und „die entzündliche Veränderung der Gewebe die natürliche, zweckmässige, zur Heilung führende Reaktion der tierischen Organisation gegenüber den Spaltpilzen“ darstellt, wird von Metschnikoff auf Grund seiner Untersuchungen bestimmter, aber auch einseitiger gefasst. Er nimmt an, dass „das wesentlichste Moment der Entzündung gerade in der Ansammlung der Phagocyten besteht, und dass die letzteren daher den Reizstoff einfach auffressen.“

Dieser Metschnikoffschen Phagocytentheorie steht eine andere Anschauung gegenüber, welche den

---

[1] Die Aetiologie der Milzbrandkrankheit. Cohns Beiträge zur Biologie der Pflanzen. Bd. II, 1876.

Schutzapparat des Körpers in gewissen chemischen Eigenschaften erblickt, welche der Organismus eingedrungenen Bakterien gegenüber zeigt. Wenn auch Metschnikoff sich vorstellt, dass die Bakterien von den Phagocyten angegriffen und „wahrscheinlich durch irgend ein flüssiges Sekret getötet", also durch chemische Einflüsse vernichtet werden, so spielt doch bei ihm die Aktivität der Fresszellen die Hauptrolle, während die zweite Anschauung von der Thätigkeit der Phagocyten absieht und die Organflüssigkeiten auf die Bakterien wirken lässt. Diese Wirkung wird wieder in verschiedener Weise aufgefasst:

1. Durch die „baktericide Eigenschaft" des Blutes werden die Bakterien direkt abgetötet.

2. Die Bakterien werden zwar nicht getötet aber doch so beeinflusst, dass sie keine für den Körper giftigen Stoffwechselprodukte mehr liefern, ihre Virulenz wird abgeschwächt und sie sind nicht mehr pathogen.

3. Die Bakterien sind noch virulent und producieren Toxine, doch werden diese durch antitoxische Stoffe in den Organflüssigkeiten neutralisiert und ihre schädigende Wirkung auf den Organismus aufgehoben.

Dass chemische Processe bei dem Untergang der Bakterien im Körper eine Rolle spielen, ist wohl eben so zweifellos als der Einfluss der Zellthätigkeit auf eingedrungene Bakterien; diese können wahrscheinlich ebensowohl durch Phagocytose intracellulär zu Grunde gehen, wie extracellulär infolge der Baktericidie. Nur wird man sich hüten müssen den einen oder den andern dieser Processe ausschliesslich als Schutzeinrichtung anzusprechen. Sicherlich kommt jedem der beiden Processe eine Bedeutung zu und vielleicht sind neben diesen beiden noch andere Vorgänge im Spiele, so dass der Wehrkampf des Körpers gegen die Angriffe der Mikroorganismen sich als ein komplicierter und vielseitiger Vorgang darstellt, bei welchem im Einzelfalle bald diesem bald jenem Process die grössere Aufgabe zufällt.

So kann ein Tier irgend einer Bakterienart gegenüber refraktär sein, und die von dem toten Tier gewonnenen Organflüssigkeiten lassen eine Entwickelung der in Betracht

kommenden Bakterienart nicht zu, selbst wenn sie filtriert und von lebenden Zellen vollkommen befreit werden.

In einem andern Fall ist ein Tier im Leben ebenfalls refraktär, aber die von ihm gewonnenen Organsäfte erweisen sich als günstiger Nährboden für die Bakterienart.

Während also in letzterem Fall das Leben des Tieres für die Immunität von wesentlichem Einfluss ist, man also der lebenden Zelle irgend eine Rolle bei der Vernichtung der Bacillen einräumen muss, so erscheint im ersten Fall die schädigende Einwirkung auf die Bakterien unabhängig vom Leben des Tieres, und man darf schliessen, dass diese auch beim lebenden Tiere vorhanden sei, ohne eine Aktivität der Zellen im Sinne der Phagocytose annehmen zu müssen.

Ich kann an dieser Stelle auf die Bedeutung der chemischen und dynamischen Processe, der Baktericidie und der Phagocytose, für die Lehre von der Immunität nicht näher eingehen; doch ist es wahrscheinlich, dass die Funktion der Leukocyten nicht lediglich als dynamisch aufzufassen ist, d. h. dass ihre Bedeutung nicht nur in dem Fressen besteht, sondern es ist anzunehmen, dass sie auch in chemischer Hinsicht eine Rolle spielen.

Die vorliegende Untersuchungsreihe, welche sich mit dem „Verhalten der Leukocytose nach Bakterieninjektionen“ beschäftigt, suchte einen Beitrag zu den Thatsachen zu liefern, auf Grund deren die auf diesem Gebiet sich darbietenden Probleme ihrer Lösung näher geführt werden können.

Wenn ich vom Verhalten der „Leukocytose“ spreche, so will ich dieses Wort nicht in dem alten Sinne als eine Vermehrung der normalen Leukocytenmenge verstanden wissen; denn „Leukocytose“ im alten Sinn setzt das Verhältnis der Leukocytenmenge in den einzelnen Regionen des Körpers als konstant voraus. Da dies aber nicht der Fall ist, vielmehr die Anzahl der weissen Blutzellen an einer Stelle sinken und gleichzeitig an anderer steigen kann, so kommt dem Begriff der „Leukocytose“ als einer Vermehrung nur eine lokale Bedeutung zu und es ist nicht zutreffend, es auf die gesamte Blutmenge anzuwenden. Daher werde ich im Anschluss an die franzö-

sischen Autoren mich der auch von Goldscheider, Jacob und anderen gebrauchten Terminologie bedienen und die relative Vermehrung der weissen Blutzellen als Hyperleukocytose, ihre Verminderung als Hypoleukocytose bezeichnen. Unter „Leukocytose" subsumiere ich dann in weiterem Sinne alle auf die Leukocyten bezüglichen Verhältnisse, ihre Vermehrung und Verminderung, ihre Lokalisation und Verteilung, das Verhalten der verschiedenen Leukocytenformen und endlich ihre Beziehungen zu den Bakterien.

Die hier mitgeteilten Untersuchungen beschäftigten sich mit dem Verhalten der Leukocytose unmittelbar oder doch nur kurze Zeit nach der Injektion von Bakterien. Ehe ich auf dieselben eingehe, bringe ich eine kurze Beschreibung der

Operationsmethode.

Als Versuchstiere dienten bei dieser Reihe[1] der Versuche ausnahmslos Kaninchen. Sie wurden durch Vorhalten eines Becherglases, in dem sich mit Aether getränkte Watte befand, tief narkotisiert, dann auf das Kaninchenbrett gespannt und am Halse sowie an der Innenseite des Oberschenkels geschoren. Während das Tier in leichter Narkose erhalten wurde, folgte nach Anlegung eines etwa 4 cm langen Hautschnittes parallel und dicht neben der Trachea die stumpfe Präparation der rechten Vena jugularis in der Weise, dass die Gefässscheide eröffnet und das Gefäss eine kurze Strecke von der Unterlage abgelöst wurde. Es wurde dann eine Klemme angelegt, die liegen blieb, bis die in analoger Weise ausgeführte Präparation der Vena femoralis erfolgt war. Meist wurde nun aus der letzteren zum Zweck der Zählung Blut entnommen. Inzwischen hatte sich die Vena jugularis peripher von der Abklemmung stark gefüllt, so dass die Kanüle der Spritze leicht eingestossen werden konnte, ohne Verletzungen der gegenüberliegenden Venenwand zu machen, was bei kollabierten Venen nicht immer zu vermeiden ist. Nun wurde die Klemme gelöst und die Bakterienaufschwemmung langsam und mit ganz geringem Druck injiciert. Zur Injektion

[1] Die Ergebnisse weiterer Untersuchungen werden an anderer Stelle veröffentlicht werden.

kamen Mengen von 4 bis 19 ccm. Da die Injektionsspritze nur 10 ccm fasste, so wurde bei den grösseren Mengen während der neuen Füllung der Spritze die Klemme wieder angelegt; die Kanüle blieb liegen und wurde erst nach vollendeter Injektion mit der Spritze aus dem Gefäss gezogen, nachdem dieses central und peripher von der Einstichöffnung abgeklemmt war. Die vorbereitende Operation war meist in 5—10 Minuten beendet, die Injektion selbst dauerte in den meisten Fällen nicht über 2 Minuten. Verschieden lange Zeit nach der Injektion wurde schnell der Thorax eröffnet, das pulsierende Herz aus dem Herzbeutel gehoben, nach oben zurückgeschlagen und die grossen Gefässe an der Basis unterbunden; dann kamen Herz und Lungen zum Zweck späterer mikroskopischer Untersuchung in gesättigte Sublimatlösung oder eine Mischung von Sublimat und Müllerscher Flüssigkeit. Darauf wurden von Leber, Milz, Niere und Knochenmark ebenfalls kleine Stücke zur Untersuchung eingelegt. Von einigen Tieren wurden nicht die ganzen Lungen, sondern auch nur kleine Stücke derselben entnommen. Nach 24 Std. kamen die Stücke aus der Fixationsflüssigkeit in mehrfach erneuertes destilliertes Wasser, nach weiteren 24 Std. in Alkohol, dem zur Entfernung überschüssigen Sublimats Tinct. jodi bis zur goldgelben Färbung zugesetzt war. In Alkohol von steigender Koncentration erfolgte dann Härtung, und nach weiterer Behandlung mit Chloroform und leicht schmelzbarem in Chloroform gelöstem Paraffin wurden die Stücke in schwer schmelzbares Paraffin eingebettet. Zum Schneiden der Stücke bediente ich mich des Mikrotoms von Jung oder Schanze. Die Schnitte hatten eine Dicke von 3 bis 6 Mikren.

Es wurden zur Injektion verwendet Kulturen von Bacillus pyocyaneus, Diplococcus pneumoniae, Streptokokken, Kartoffelbacillen, endlich Fäulnisbacillen untermischt mit einer nicht näher untersuchten grossen Kokkenart. Letztere Mischung, welche aus dem Parametrium einer an Septicaemie gestorbenen Puerpera stammte, sowie die Streptokokken und Pneumokokken kamen in Bouillonkultur zur Verwendung, während vom Kartoffelbacillus und Bacillus pyocyaneus unter Zusatz von einigen Körnchen Kochsalz eine stark getrübte Aufschwemmung in Aqua dest. herge-

stellt wurde. Der Kartoffelbacillus wurde in der Weise gewonnen, dass gekochte Kartoffeln mit sterilem Messer auseinandergeschnitten und auf drei Tage in feuchter Kammer belassen wurden. Nach dieser Zeit hatten sich feinrunzlige, gelbliche, feucht glänzende Rasen gebildet, die abgekratzt und zur Aufschwemmung verwandt wurden. Vom Bacillus pyocyaneus wurden Strichkulturen auf Agar-Agar angelegt, die nach 14tägigem Wachstum zu Verwendung kamen. Zur Gewinnung einer grösseren Streptokokkenmenge wurde ein grosser Glaskolben, der 1 Liter Bouillon enthielt, angeimpft, nach einem Wachstum von 6 Wochen die über dem dicken Sediment stehende klare Bouillon vorsichtig abgehebert und der stark koncentrierte Rückstand zur Injektion benutzt.

Färbemethoden.

Um Schnitte von möglichst grosser Flächenausdehnung zur Untersuchung zu bekommen, färbte ich in den meisten Fällen auf dem Objektträger; um die Schnitte auf diesen zu übertragen, bediente ich mich mit geringen Modifikationen einer von Borrel[1] für Paraffinschnitte angegebenen Methode, die sich als ausserordentlich brauchbar ergab.

Die Schnitte kommen von der Klinge des Mikrotommessers nicht wie gewöhnlich zur Lösung des Paraffins in Xylol, sondern sie werden mit dem Pinsel auf ein Schälchen mit Wasser übertragen, dessen Temperatur dem Schmelzpunkt des Paraffins naheliegt, ihn aber nicht erreicht. Bei Berührung mit dem warmen Wasser strecken sich die fein gekräuselten Schnitte ganz glatt und behalten diese Form bei, wenn sich das Wasser abkühlt, können also auf dem Wasser schwimmend ohne Nachteil beliebig lange aufbewahrt werden. Sie werden nun mit einem Streifen Klosetpapier auf den Objektträger, der mit einem frisch bereiteten Gemisch von Kollodium 1 und Lavendelöl 3 bestrichen ist, übertragen, leicht angedrückt und schnell mit Josephspapier getrocknet. Zur Lösung des Paraffins kommt der Objektträger auf längere Zeit in Xylol, dann in Alkohol und ist nun zur Färbung vorbereitet.

[1] Annales de l'institut Pasteur 1893 p. 601.

Die mit Fuchsin gefärbten Schnitte kamen auf 6 Minuten in Karbolfuchsin (Ziehlsche Lösung), dann in Aqu. dest. auf 24 Std., nach der Entwässerung in Lavendelöl oder Xylol, um endlich in Canadabalsam eingeschlossen zu werden.

In dieser Weise behandelte ich hauptsächlich die Organe der Tiere, welchen Bacillus pyocyaneus injiciert war.

Zur Färbung der Schnitte, in denen ich Fäulnis- und Kartoffelbacillen suchte, bediente ich mich vornehmlich eines von Nicolle[1] mitgeteilten Verfahrens, welches für Mikroorganismen, die sich nicht nach Gram färben, empfohlen wird und darin besteht, dass die mit Löfflerschem Methylenblau gefärbten Präparate, nachdem sie in Wasser ausgewaschen sind, auf einen Augenblick in eine wässrige Tanninlösung (1,0 : 10,0) kommen, dann nochmals ausgewaschen, entwässert und eingeschlossen werden. Die Tanninbeize soll bewirken, dass die Mikroorganismen tief dunkelblau erscheinen, während alles Uebrige weniger intensiv gefärbt wird. Indessen sind nach meinen Erfahrungen die auf diese Weise erzielten Resultate von denen, welche man ohne Anwendung der Tanninbeize erhält, nicht auffällig verschieden.

Zum Nachweis der Streptokokken bediente ich mich der Gramschen Methode; zur Gegenfärbung der Schnitte benutzte ich Bismarkbraun. In einzelnen Fällen kamen noch Pikrokarmin und Triacid zur Anwendung.

Nach diesen allgemeinen Angaben komme ich zur Besprechung der einzelnen Tiere.

1. Kaninchen 37. Das Tier war vorher zu einem andern Versuch benutzt worden, dessen Folge eine erhebliche Hyperleukocytose war. Bei Beginn jenes Versuchs ergab die Zählung aus der V. femoralis 6800 Leukocyten im Kubikmillimeter, 80 Minuten nach Injektion von 9 ccm Milzextrakt war die Anzahl auf 24,800 Lc gestiegen. $^1/_2$ Stunde danach wurden 14 ccm einer Aufschwemmung von Kartoffelbacillen in die V. jugularis injiciert. 1′ 45″ nach dieser Injektion stirbt das Tier; sofort wurde der Thorax geöffnet und die Organe herausgenommen. Im

[1] Annales de l'institut Pasteur 1892 p. 783.

frischen Lungenabstrich finden sich freiliegende Bacillen; intracellulär liegende werden nicht gesehen. Die Schnitte von Lunge, Leber und Milz werden teils mit Methylenblau, teils mit Karbolfuchsin gefärbt. Der mikroskopische Befund ergiebt in der

Lunge: Die Kapillaren sind dicht mit Leukocyten erfüllt. Es finden sich Bacillen einzeln und in Gruppen von 4—10 Exemplaren beisammenliegend, zum Teil mit unregelmässig verändertem Kontur. An einer Stelle sieht man eine Endothelzelle mit einer Reihe von sieben intensiv gefärbten Kokken. In einer längsgetroffenen Kapillare liegt eine Gruppe von vorwiegend polynukleären Leukocyten, in denen aber Bacillen nicht nachgewiesen werden können. Eine diesem Leukocytenhaufen benachbarte Endothelzelle enthält einen Bacillus, dicht neben ihr ein freiliegender Bacillus. Nur an einer Stelle ist es gelungen, in einem Leukocyten mit gelapptem Kern eine Kette von 4 Bacillen zu finden; drei davon liegen in der Ebene des Kernes, der vierte wird zum Teil vom Kern verdeckt, ist aber beim Senken des Tubus zu sehen. Im Querschnitt eines grösseren Gefässes zeigt sich ein Bacillenembolus.

Leber: An der Teilungsstelle einer längsgetroffenen Leberkapillare sieht man einen Haufen unregelmässig durcheinander liegender Bacillen; im Lumen der Kapillare, soweit man es verfolgen kann, lassen sich keine Leukocyten finden. An anderer Stelle erscheint eine schräg zur Axe getroffene Kapillare, in der man zwei Leukocytenkerne neben einander sieht; zwischen diesen beiden Leukocyten ist ein Bacillus zu erkennen, der von ihnen gleichsam eingeklemmt wird. In einem grösseren Gefäss sieht man eine Gruppe von fünf Bacillen, die man leicht für gefressene halten könnte; doch ergiebt sich bei genauer Untersuchung, dass sie nicht innerhalb der in Betracht kommenden weissen Blutzelle liegen, sondern auf derselben. Die Gesamtmenge der Bacillen erscheint in der Leber geringer als in der Lunge.

Milz: Hier findet man nur ganz vereinzelt Bacillen, deren unregelmässige, angenagte Konturen stellenweise auffallen. Intracellulär werden Bacillen nicht gefunden.

Im wesentlichen findet man also bei diesem Tier die Leukocyten in der Lunge besonders zahlreich; hier finden sich auch die meisten Bacillen, Leber und Milz zeigen sie spärlicher. Die Bacillen liegen vorwiegend frei; nur einige sind in Zellen eingeschlossen, doch ebenso oft in Endothelzellen wie in Leukocyten.

2. Kaninchen 14. Dem Tier werden 8 ccm einer Aufschwemmung von Kartoffelbacillen in die V. jugularis dextra injiciert. Nach der Injektion wird aus der V. femoralis Blut zum Zweck der Zählung entnommen und es finden sich

1′ 15″	nach	der	Injektion	16200 Lc
2′ 45″	„	„	„	3200 Lc
3′ 55″	„	„	„	1800 Lc
5′ 20″	„	„	„	wird der Thorax

eröffnet und die Organe entnommen.

Die Schnitte werden mit Karbolfuchsin gefärbt und die mikroskopische Untersuchung ergiebt in der

Lunge: Zunächst fällt die enorme Menge der Leukocyten ins Auge, welche die Kapillaren und kleineren Gefässe fast vollkommen erfüllen. Meist sind es polynukleäre Formen und solche mit bohnenförmigen, hufeisen- oder wurstförmigen Kernen. Obwohl sich Bacillen in den Kapillaren auch ohne Mühe finden lassen, so ist ihre Anzahl hier doch nicht so erheblich wie in den kleineren Gefässen; von solchen sieht man gelegentlich Querschnitte, wo die Bacillen in grösserer Anzahl wandständig gelagert sind, die Mitte des Gefässes freilassend. In einem grösseren, schräg getroffenen Gefäss, dessen Wandungen den Charakter der Vene zeigen, sieht man nahe der Wand eine Gruppe von etwa 30, fast ausschliesslich polynukleären Leukocyten, von denen nur zwei bis drei Exemplare inkorporierte Bacillen zeigen. Grösser ist die Zahl der frei zwischen den Leukocyten liegenden Bacillen. Diese Leukocytenansammlung liegt der Gefässwand an und erstreckt sich etwa in der Länge eines halben Radius und ebenso breit in das Lumen des Gefässes hinein. Der übrige Teil des Gefässes ist frei von Leukocyten und lässt nur hie und da vereinzelt liegende Bacillen erkennen. Eine Ver-

letzung oder Veränderung der Gefässwand ist nicht nachzuweisen. Auf der Seite der Leukocytenansammlung zeigen die der Vene benachbarten Kapillaren eine so erhebliche Menge Leukocyten, dass man den Eindruck einer eitrigen Infiltration erhält.

In der Nähe der eben beschriebenen Stelle sieht man im Lumen eines Bronchiolus eine Anzahl grosser, einkerniger Epithelzellen, in denen Bacillen nicht zu finden sind. Ferner sieht man in dem Bronchiolus eine Menge roter Blutkörperchen sowie einige Leukocyten. Zwischen den hier befindlichen Erythrocyten finden sich einzelne Bacillen. Die Wand des Bronchiolus erscheint intakt.

Leber: In der Leber finden sich Bacillen einzeln, bisweilen in kleinen Gruppen liegend; doch muss man lange suchen, ehe man hier Bacillen findet und ihre Anzahl ist entschieden geringer, als in der Lunge.

Milz: In der Milz fällt der Blutreichtum, der sich aus der grossen Masse roter Blutkörperchen erkennen lässt, zunächst ins Auge. Die Leukocyten zeigen ein- und mehrkernige Formen sowie Uebergänge zwischen beiden, ohne dass die Zahl der einen oder der anderen Art vorzuherrschen scheint. Bacillen sind hier nicht gefunden worden.

Fasse ich den Befund bei diesem Tiere kurz zusammen, so finden sich auch hier die meisten Bacillen in den Lungen, weit spärlicher sind sie in den übrigen Organen. Besonders auffallend ist die Menge der Lenkocyten in den Kapillaren und kleineren Gefässen, eine Erscheinung, die mit der Abnahme der Leukocytenzahl in der V. femoralis wohl in Einklang zu bringen ist und auf die ich noch zurückkommen werde. Nur ganz ausnahmsweise wurden Zelleinschlüsse gefunden, in der Regel lagen die Bacillen extracellulär, selbst in unmittelbarer Nähe von Leukocyten.

3. Kaninchen 50. Dieses Tier war bereits zu einem andern Versuch benutzt worden, bei welchem es kurz hintereinander je 8 ccm Milzextrakt intravenös erhalten hatte; zwei Stunden nach jenem Versuch werden ihm in die V. jugularis dextra 11 ccm einer Aufschwemmung von

Bacillus pyocyaneus injiciert; zur Herstellung der Injektionsflüssigkeit dienten vier 14 Tage alte Kulturen des Bacillus auf Agar-Agar. Diese Aufschwemmung wurde nicht von mir selber hergestellt und kann Agarklümpchen in grösserer Menge enthalten haben. 1 Minute nach der Injektion stirbt das Tier; eine während der Agone vorgenommene Blutzählung ergiebt 23200 Leukocyten in der V. femoralis. Die Organe kommen in eine Mischung von gesättigter Sublimatlösung und Müllerscher Flüssigkeit $\overline{aa}$.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der teils mit Löfflerschem Methylenblau, teils mit Fuchsin gefärbten Schnitte von Lunge, Leber und Niere werden in keinem der genannten Organe mit Sicherheit Bacillen aufgefunden. Es wird deshalb aus dem gehärteten Inhalt des rechten Ventrikels eine Spur auf einem Objektträger ausgestrichen, getrocknet und mit Karbolfuchsin gefärbt.

Bei der Untersuchung dieses Präparates finden sich ausser Blutkörperchen nur krümelige Massen, doch werden an keiner Stelle Bacillen gefunden. Einen Grund für dieses vollkommene Fehlen der Bacillen sowohl im Herzblut als auch in den Kapillaren vermag ich nicht anzugeben, doch ist es wahrscheinlich, dass bei Bereitung der Bakterienaufschwemmung Fehler vorgekommen sind und die thatsächlich in die Blutbahn gebrachte Flüssigkeit nur sehr wenige oder überhaupt keine Bacillen enthalten hat.

Der negative Befund bei dem oben besprochenen Tier veranlasste mich, eine relativ grössere Bacillenmenge in den Tierkörper zu bringen und also den Versuch bei einem kleineren Kaninchen mit einer grösseren Bacillenmenge zu wiederholen. Das zu diesem Zweck verwandte

4. Kaninchen 29. wog 375 g; ihm wurden in der üblichen Weise 10 ccm einer Aufschwemmung des Bacillus pyocyaneus injiciert, welche von acht Agarkulturen nach zwölftägigem Wachstum bereitet war. Die Blutzählung aus der V. femoralis ergab:

10′ vor der Injektion 10800 Leukocyten
19′ nach der Injektion 2000 Leukocyten
21′ nach der Injektion werden die Organe ent-

nommen und in eine Mischung von Alkohol und gesättigter Sublimatlösung gebracht.

Zur Beantwortung der Frage, wie dicht die Bacillen bei diesem Tier im Gewebe liegen würden, stellte ich folgende ungefähre Schätzung an.

Ich habe dem Tier 10 ccm bacillenhaltiger Flüssigkeit injiciert und nehme das Volumen des 375 g wiegenden Tieres auf rund 400 ccm an; bei gleich dichter Anordnung der Kapillaren und gleichmässiger Verteilung der injicierten Bacillen lässt sich nun die auf ein bestimmtes Volumen des Tieres kommende Menge der Injektionsflüssigkeit leicht berechnen, und ich fand, dass man bei einem Gehalt von 8000 Bacillen in 1 cmm der Injektionsflüssigkeit bei der mikroskopischen Untersuchung in jedem Quadratmillimeter Oberfläche des untersuchten Schnittes einen Bacillus erwarten konnte, die Dicke des Schnittes zu 0,005 mm gerechnet.

Ich habe nun die Zahl der Bacillen in der Aufschwemmung nicht genau bestimmt, sondern nur mit Hülfe des Blutzählapparates von Thoma-Zeiss in der Weise, wie man beim Zählen der Erythrocyten zu Werke geht, ein Urteil darüber gewonnen, dass die Bacillen um vieles dichter lagen, als bei dem gewöhnlichen Verfahren der Blutzählung die roten Blutkörperchen zu liegen pflegen. Da die Menge der Erythrocyten in 1 cmm rund 5 Millionen beträgt, so war die Menge der Bacillen in dem gleichen Volumen weit grösser, und nehme ich sie auch nur auf 8 Millionen an, so durfte ich bei den untersuchten Schnitten auf 1 qmm Oberfläche anstatt eines Bacillus deren 1000 erwarten. Dieses Verhältnis wird noch günstiger gestaltet, weil die Voraussetzung der gleichen Anordnung der Kapillaren und der gleichmässigen Verteilung der injicierten Bacillen im Körper nicht zutrifft, vielmehr die zur Untersuchung kommenden Organe ein besonders dichtes Vorkommen der Bacillen erwarten lassen.

Die mikroskopische Untersuchung der Organe ergab nun folgenden Befund:

Lunge: Die grösseren Gefässe sind fast frei von Bacillen; nur gelegentlich sieht man in einer Vene zwischen Erythrocyten einen einzelnen Bacillus liegen. Die wenigen

hier sichtbaren Leukocyten enthalten keine Bacillen. Anders gestalten sich die Verhältnisse in den Kapillaren; in diesen finden sich sehr reichlich einzeln und zusammengeballt liegende Stäbchen. Stellenweise sieht man grosse Konglomerate von Bacillen, die das Lumen des Kapillarrohres völlig verstopfen; an solchen Stellen sieht man keine Leukocyten. Dagegen finden sie sich reichlich an Stellen, wo die Bacillen einzeln oder in kleineren Gruppen liegen. Hier finden sich, wenn auch selten, Leukocyten, in denen man Bacillen sehen kann; häufiger jedoch entstehen Bilder, die man zunächst als Leukocyten mit inkorporierten Bacillen deuten könnte; allein man findet, dass die Bacillen entweder nicht in der Ebene des Kernes liegen oder aber die Bacillengruppe sich über die Grenze des in Frage kommenden Leukocyten fortsetzt, obwohl sie mit dem Kern in einer Ebene liegt.

Leber. Es finden sich in den Kapillaren reichlich Bacillen. An einzelnen Stellen sieht man nahe bei einem Kern von hufeisen- oder bohnenförmiger Gestalt in der Konkavität desselben Bacillen liegen; sie gehören einer Gruppe an, die sich über die Grenze des Leukocyten hinaus bis in eine anliegende Leberzelle hinein verfolgen lässt. Innerhalb einer Kapillare findet sich eine Gruppe von Bacillen, in deren Nähe ein polynukleärer Leukocyt zu sehen ist, der mehrere Bacillen und krümelige Massen enthält, die als Trümmer von Bacillen aufgefasst werden. Am andern Ende der Bacillengruppe und weiter von ihr entfernt zeigt sich eine andere weisse Blutzelle, in der Bacillen nicht zu sehen sind. Mehrfach noch sieht man einzeln liegende Bacillen frei in der Kapillare.

Niere: Die Glomeruli der Niere sind dicht erfüllt von Bacillen, welche hauptsächlich wandständig gelagert erscheinen. Neben massenhaft freiliegenden Bacillen sieht man auch in unmittelbarer Nähe von Leukocytenkernen und in gleicher Ebene mit ihnen Bacillen, die zweifellos als gefressene aufzufassen sind; solche Einschlüsse von Bacillen finden sich bei ein- und mehrkernigen Formen. Weit zahlreicher als Leukocyten mit inkorporierten Bacillen finden sich solche mit angelagerten, darunter oder darüber liegenden Bacillen. Derartige Verklebungen von Bacillen

mit Zellen sind aber keineswegs auf die weissen Blutkörperchen beschränkt, sondern finden sich auch zahlreich bei Erythrocyten; so sieht man nicht selten rote Blutkörperchen, die mit drei bis vier, ja bisweilen noch mehr Bacillen beklebt sind.

Wesentlich unterschieden von dem Bild der Glomeruli ist der Anblick, welchen die übrigen Gefässe der Niere gewähren; hier findet man nur nach längerem Suchen einen oder den andern Bacillus, während in Gruppen liegende oder von Leukocyten inkorporierte Bacillen hier überhaupt nicht gefunden wurden.

In den bei diesem Tier untersuchten Organen fiel also zunächst die Ansammlung der Bacillen in den Kapillaren gegenüber ihrem geringen Vorkommen in den grösseren Gefässen, welche fast ganz von ihnen frei gelassen waren, ins Auge. Diese Erscheinung fand sich in Lunge und Leber und war in der Niere besonders deutlich. Kapilläre Embolien, wie sie durch die Menge der eingespritzten Bakterien in der Lunge zustande kamen und dort mehrfach gefunden wurden, vermisste ich in den übrigen Organen. Hervorheben will ich auch bei diesem Tier die geringe Zahl der Leukocyten mit inkorporierten Bacillen, obwohl die Menge der weissen Blutkörperchen in den Kapillaren aller untersuchten Organe recht erheblich vermehrt war.

5. Kaninchen 10. war zu einem Versuch benutzt worden, bei welchem ihm durch Injektion von 8 ccm Milzextrakt eine Hyperleukocytose von 31200 Leukocyten in der V. femoralis erzeugt war. Nach diesem Versuch werden dem Tier 4 ccm einer Bouillonkultur injiciert, in der sich ausser Fäulnisbacillen auch Kokken befanden. In diesem Fall wurde die Injektion abweichend von den bisher mitgeteilten Versuchen nicht in die frei präparierte V. jugularis vorgenommen, sondern in die grossen Venen beider Ohren. Hierbei gelangte ein kleiner Teil der Flüssigkeit nicht, wie beabsichtigt, in die Vene, sondern in das Gewebe hinein. Die Zählungen wurden wie gewöhnlich aus der V. femoralis gemacht und es fanden sich hier

28′ nach der Injektion 1800 Leukocyten
31′ nach der Injektion 600 Leukocyten.

Sofort nach der letzten Blutentnahme werden nach Eröffnung des Thorax die Organe in Alkohol abs. gebracht.

Die mikroskopische Untersuchung ergab in der

Lunge: In den grossen Gefässen finden sich nur wenige Leukocyten, es fällt der gänzliche Mangel polynukleärer Formen auf. Die in mässiger Zahl vorhandenen Bacillen und Kokken liegen extracellulär, lassen die Mitte der Gefässe frei und finden sich vornehmlich an den Wandungen, was besonders in quer getroffenen Gefässen zu sehen ist. In den Kapillaren finden sich reichlich Leukocyten vor, auch Bacillen und Kokken sind hier häufiger zu sehen sowohl einzeln als auch in Gruppen liegend. In einem kleinen, aber noch nicht kapillären Gefäss, welches sich im Querschnitt zeigt, sieht man vier Leukocyten, deren jeder der Wand anliegt; von diesen haben zwei einen doppelten Kern, einer zeigt drei Kerne und der vierte enthält einen in der Mitte wenig eingeschnürten Kern. Die Mitte des Gefässes sowie die Lücken zwischen den weissen Blutkörperchen werden von Erythrocyten ausgefüllt. Einem der Leukocyten angelagert sieht man eine Reihe von sechs Kokken; an der Stelle der Gefässwandung, welcher dieser Leukocyt anliegt, zieht sich ein langgestreckter Endothelkern hin, neben welchem man ausserhalb des Gefässes frei in einer hellen Gewebslücke liegend noch zehn bis zwölf Kokken erkennt. Bilder, die mit dem eben beschriebenen grosse Aehnlichkeit haben, kamen häufiger vor: gelegentlich fanden sich auch Endothelzellen mit Kokkeninhalt, während Leukocyten mit inkorporierten Bakterien nicht gesehen wurden.

Bei der Untersuchung der Leber, Milz und des Knochenmarks wurden Kokken oder Bacillen nicht aufgefunden. Die Lunge zeigt auch hier wieder weit mehr Bakterien in den Kapillaren als in den grösseren Gefässen; innerhalb von Leukocyten sind Bakterien nicht beobachtet, dagegen in Endothelzellen.

Ich habe nun noch über drei Tiere zu berichten, bei denen besonders grosse Mengen von Bakterien eingespritzt wurden, und zwar handelte es sich um Strepto-

kokken. Auf welche Weise ich die zur Injektion notwendige Menge gewonnen habe, ist auf S. 12 angegeben, doch will ich noch einmal hervorheben, dass die Kultur erst nach sechswöchentlichem Wachstum zur Verwendung kam. Die Injektion erfolgte bei diesen Mengen (19 ccm und darüber) so langsam, dass sie gewöhnlich 2—3 Minuten in Anspruch nahm, und wurde von den Tieren gut und ohne Anzeichen von Kollaps vertragen, nur trat gleich nach der Injektion eine mässige Dyspnoe ein, die jedoch schon nach wenigen Minuten vorüber war. Die Organe kamen bei allen drei Tieren sofort nach der Entnahme in gesättigte Sublimatlösung, nach drei Tagen in mehrfach gewechseltes destilliertes Wasser auf einen Tag, sodann für zwei Tage in Alkohol mit Tinct. jodi, fünf Tage Alkohol abs., drei Tage Chloroform; dann wurden sie in üblicher Weise in Paraffin eingebettet. Ich halte es für notwendig, hier die Vorbehandlung genauer als bei den andern Tieren anzugeben, weil der mikroskopische Befund den Erwartungen nicht entsprach. Sämtliche drei Tiere waren gesund und noch zu keinem Versuch benutzt. Ich gehe nun auf die Tiere im einzelnen ein.

6. Kaninchen 4. Die Zählung ergab 10 Minuten vor der Injektion 10400 Leukocyten in der V. femoralis. Es wurden 19 ccm Streptokokkenbouillon injiciert, die Injektion dauerte 2'20". Die nach derselben vorgenommenen Zählungen ergaben

2'50" nach der Injektion 1200 Leukocyten
4'15" nach der Injektion 2200 Leukocyten.

4'40" nach der Injektion wurden die grossen Gefässe unterbunden und die Organe in Sublimat gebracht. Zur mikroskopischen Untersuchung färbte ich die Schnitte nach Gram, zur Gegenfärbung benutzte ich Bismarkbraun.

Lunge. An einzelnen Stellen werden freiliegende Kokken gefunden. Häufig sieht man Einschlüsse von stark blau gefärbten Körnchen, die wegen ihrer gleichmässigen Grösse und ihrer Anordnung zu zweien und kleinen Kettchen als Kokken angesprochen werden. Doch werden diese an keiner Stelle in polynukleären Leukocyten gefunden, vielmehr giebt sich die Zelle meist durch ihren

runden bis länglich ovalen Kern sowie ihren zipfligen Kontur als Endothelzelle zu erkennen. In grösseren Gefässen werden freiliegende Kokken nicht gefunden, auch Leukocyten mit Kokken sind nicht zu sehen.

In der Niere werden Kokken mit Sicherheit nicht nachgewiesen. Zwar finden sich stark blaugefärbte Körnchen, die auch z. Teil diplokokkenartig aneinanderliegen. Doch sind sie häufig von verschiedener Grösse und werden daher nicht als zweifellose Kokken aufgefasst.

In der Milz sind keine Kokken gefunden.

Bei diesem Tier ist also der Kokkenbefund in Niere und Milz zum mindesten nicht einwandsfrei. In der Lunge scheinen hier die Kokken besonders von Endothelzellen aufgenommen zu sein.

7. Kaninchen 1. Diesem Tier wurden 19,5 ccm Streptokokkenbouillon in die rechte V. jugularis injiciert. 12 Minuten vor der Injektion fanden sich in der V. femoralis 7200 Leukocyten. Die weiteren Zählungen ergaben:

55″ nach der Injektion 6400 Leukocyten

10′55″ nach der Injektion 2400 Leukocyten.

13′45″ nach der Injektion werden die Organe in Sublimat gebracht und dann in der oben beschriebenen Weise weiterbehandelt.

Einige der Schnitte färbte ich nach Gram und dann mit Bismarkbraun, andere erst mit Pikrokarmin und dann nach Gram, einige Lungenschnitte nur mit Löfflerschem Methylenblau und zwar eine Stunde lang. Die mikroskopische Untersuchung ergab:

Lunge: Die Kapillaren zeigen eine Vermehrung der Leukocyten. Neben einem polynukleären Leukocyten erscheint hart an der Kapillarwand ein blau gefärbtes Stäbchen, an welchem man eben noch Einschnürungen erkennen kann, ohne dass es gelingt einzelne Kokken zu unterscheiden. An einer anderen Stelle, ebenfalls in einer Kapillare sieht man eine Reihe von vier Kokken, von denen jedoch nur die ersten beiden isoliert zu erkennen sind, während man zwischen den beiden andern nur eine Einschnürung wahrnimmt. Die Beziehungen zu einer Zelle lassen sich nicht sicher ermitteln, doch scheinen sie

extracellulär zu liegen. Solche Stellen, an denen man es zweifellos mit Kokken zu thun hat, wie das aus der gleichen Grösse, dem isolierten Vorkommen innerhalb der Kapillare und der kettenförmigen Anordnung hervorgeht, sind nur selten zu finden. Recht häufig dagegen finden sich Stellen, wo man blaue Körnchen in kleinen Haufen angeordnet erblickt, die wohl auch trotz ihrer nicht immer gleichen Grösse als Kokken gelten könnten; doch nehme ich Anstand, sie ohne weiteres dafür zu halten, weil auch Kerntrümmer und Protoplasmakörnungen sowie Niederschläge, die sich bei der Gramschen Färbung trotz sorgfältigster Filtration und genauester Befolgung der Anweisung nicht immer ganz vermeiden lassen, sehr ähnliche Bilder darbieten können. Ich sah daher bei einer Reihe von Lungenschnitten vollkommen von der Gramschen Methode ab und färbte nur mit Löfflerschem Methylenblau. In den so behandelten Schnitten fanden sich vereinzelt stark gefärbte Körnchen, deren Konturen nicht ganz rund waren und deren Grösse nicht ganz gleichmässig erschien. Sie wurden nur spärlich gefunden, meist in Kapillaren, gelegentlich aber auch in einem grösseren Gefässdurchschnitt. Leukocyten mit darinliegenden Kokken fanden sich nicht.

In der Niere und Leber sind Kokken nicht gefunden worden, namentlich auch zeigten sich die Kapillaren der Glomeruli frei von Kokken.

8. Kaninchen 2: In der V. femoralis ergiebt die Zählung 11 Minuten vor der Injektion 9000 Leukocyten.

Die Injektion von 19 ccm derselben Streptokokkenbouillon, welche bei Kaninchen 4 und 1 zur Anwendung kam, erfolgte in die rechte V. jugularis. Zählungen aus der V. femoralis zeigten:

4′ 10″ nach der Injektion 3000 Leukocyten,
8′ nach der Injektion 3800 Leukocyten.
9′ nach der Injektion kamen die Organe in Sublimat.

Die mikroskopische Untersuchung hatte das gleiche Resultat, wie bei Kaninchen 1.

Betrachtet man die Ergebnisse, welche die mitgeteilten Versuche liefern, so bemerkt man zunächst eine

Wirkung der Bakterieninjektion auf die Anzahl der Leukocyten. Das zur Zählung entnommene Blut stammte in allen Fällen aus der V. femoralis und es machte sich hier stets eine Abnahme der Leukocyten bemerkbar. Bei Kaninchen 37 konnte nicht gezählt werden, da es ebenso wie Kaninchen 50 kurz nach der Injektion unter tonischen und klonischen Krämpfen starb. Als Todesursache nehme ich wohl mit Recht die grossen Flüssigkeitsmengen an, welche den Tieren binnen kurzer Zeit in den Kreislauf gebracht waren; das eine der Tiere hatte im ganzen 23 ccm, das andere sogar 27 ccm erhalten. Bei letzterem Tier wurde noch in der Agone Blut entnommen und gezählt; es ergab sich ein Gehalt von 23000 Leukocyten. Sehe ich von dieser Zählung ab, so zeigt sich bei den übrig bleibenden Tieren ein Unterschied in der Dauer der Hypoleukocytose, welcher besonders deutlich ist zwischen Kaninchen 10 einerseits und den drei mit grossen Streptokokkenmengen injicierten Tieren 4, 1 und 2 andererseits. Folgende Tabelle wird den Ueberblick über die in Betracht kommenden Zahlen erleichtern.

Kaninchen No.	Leukocyten vor der Injektion	Art der Injektion	Nach der Injektion Zeit	Leukocyten
4 (S. 22.)	10400	19 ccm Streptokokkenkultur.	2'50"	1200
			4'15"	2200
1 (S. 23.)	7200	19,5 ccm	55"	6400
			10'55"	2400
2 (S. 24.)	9000	19 ccm	4'10"	3000
			8'	3800
10 (S. 20.)	31200	4 ccm Fäulniskultur	28'	1800
			31'	600

Aus diesen Zahlen geht hervor, dass bei allen Tieren durch die Injektion eine Hypoleukocytose hervorgerufen wurde. Bei den drei mit Streptokokken injicierten Kaninchen ist das Minimum der Hypoleukocytose nach etwa

3 Minuten eingetreten. Die nach 55 Sekunden gefundene Menge von 6400 Leukocyten (Tier 1) ist noch als dem absteigenden Ast angehörig zu betrachten, während die nach 4′ 15″ gefundenen 2200 (Tier 4) schon wieder einen Anstieg der Kurve erkennen lassen. Ob die bei demselben Tier nach 2′ 15″ gefundene Menge von 1200 Leukocyten noch dem absteigenden oder schon dem ansteigenden Ast angehört, lasse ich dahingestellt. Zum Unterschied von dieser schnell ihr Minimum erreichenden Hypoleukocytose findet sich bei Kaninchen 10 noch nach $^1/_2$ Stunde eine Abnahme der Leukocyten, wenn auch die Menge von 600 Leukocyten dem Minimum bereits nahe zu sein scheint.

Suchen wir nach einer Erklärung für dieses verschiedene Verhalten, so muss ich daran erinnern, dass eine Hypo- mit folgender Hyperleukocytose nicht nur nach Bakterieninjektionen eintritt, sondern auch durch Einverleibung einer Reihe von Stoffen zu erzielen ist, die frei sind von Bakterien und korpuskulären Elementen. Angaben über diese Thatsache wurden zunächst von Schülern des jüngst verstorbenen Alex. Schmidt in Dorpat gemacht, welche nach Injektion von Fibrinferment, Pepton u. a. Hypoleukocytose beobachteten. In neuerer Zeit ist das Verhalten der Leukocytose nach Injektion einer Reihe von Stoffen, besonders von Extrakten der blutbildenden Organe Milz und Knochenmark, von Goldscheider genauer studiert worden und es hat sich herausgestellt, dass die Veränderung der Leukocytenzahl als die Resultante zweier Processe aufzufassen ist, der Einwirkung des die Leukocytose beeinflussenden Stoffes an zwei verschiedenen Stellen. Einmal werden „die Leukocyten in die Kapillaren und kleinsten Gefässe getrieben und darin festgehalten“ (Hypoleukocytose), andererseits „bewirkt der in die Lymphbahnen übertretende Stoff einen vermehrten Transport von weissen Blutkörperchen in die Blutbahn“ (Hyperleukocytose). Berücksichtigt man, dass nach Goldscheiders Untersuchungen „die Phasen der Hypo- und Hyperleukocytose sich bei intravenöser Injektion viel schneller entwickeln als bei subkutaner“, dass ferner das hypoleukocytotische Stadium schneller abläuft, wenn man grosse Dosen (20 ccm Milzextrakt) auf einmal injiciert, als nach Anwendung

kleinerer Mengen, so erklärt sich der Unterschied im Verhalten der Leukocytose bei den in der Tabelle gegenübergestellten Tieren. Während die Tiere No. 4, 1 und 2 grosse Mengen Streptokokken, also auch eine grosse Dosis der auf die Leukocytose wirkenden Proteïne intravenös erhielten, gelangte bei Kaninchen 10 nur eine viel kleinere Menge zur Injektion, und von dieser kam auch nur wieder ein kleiner Teil in die Vene, während der Rest in das Gewebe gelangte und damit der subkutanen Resorption anheimfiel.

Die zur Untersuchung kommenden Organe waren spätestens $^1/_2$ Stunde nach der Injektion dem lebenden Tiere entnommen worden, also sämtlich in einer Zeit, während welcher sich das Tier noch im Zustand der Hypoleukocytose befand. Bei allen untersuchten Tieren macht sich nun in den inneren Organen, vornehmlich aber in der Lunge, eine kapilläre Anhäufung der Leukocyten bemerkbar, die zwar nicht überall besonders hervorgehoben worden ist, aber doch in allen Fällen deutlich vorhanden war. Zur Erklärung der Hypoleukocytose sind verschiedene Theorien aufgestellt worden, von denen ich nur eine anführen will, welche die nachweisbare Verminderung der Leukocyten auf einen Zerfall derselben zurückführt; diese Erscheinung wurde von Löwit mit dem Namen der Leukolyse belegt, und die bei derselben freiwerdenden Zerfallsprodukte sollen dann einen vermehrten Uebertritt von Lymphzellen in die Blutbahn bewirken. Wenn aber die auf die Leukocytose wirkenden Stoffe wirklich einen Zerfall der Leukocyten herbeiführen, so lässt sich nicht einsehen, weshalb dieser Zerfall nicht auch in den Lungenkapillaren bemerkbar werden sollte, welche doch sicher von den injicierten Stoffen passiert werden müssen.

Die Löwitsche Theorie ist also zur Erklärung des vorliegenden Befundes nicht zu verwerten.

Es ist hier am Platz, mit einigen Worten auf die Arbeit von Werigo einzugehen, welcher nach Injektion weniger Kubikcentimeter einer Kultur des Bacillus prodigiosus in die Ohrvene von Kaninchen zufällig ein Verschwinden der Leukocyten bemerkte. Er injicierte nun ebenfalls verschiedene Bakterienkulturen und Karminpulver,

zählte dann die weissen Blutkörperchen und untersuchte später Leber und Milz. Er fand Abnahme der Leukocyten in den grossen Gefässen und Anhäufung derselben in der Leber. Das Verschwinden der Leukocyten fasst er als einen mechanischen Effekt auf, der darin besteht, dass die Leukocyten sich auf die Bakterien stürzen, sie einschliessen und in die Organe tragen. Er findet nun in der Leber, dass „die Endothelzellen in Beziehung treten zu den mono- und polynukleären Leukocyten", die hier zahlreich und mit Bakterien beladen vorhanden sind. Allmählich geben die Leukocyten nun ihren Inhalt an die Endothelzellen ab, während diese durch Aussendung von Fortsätzen einen Teil der noch freien Partikel direkt aufnehmen. Werigo weist besonders auf die ausserordentliche Schnelligkeit hin, mit welcher sich der ganze Vorgang abspielt. Schon nach 2 Minuten sind kaum noch freie, dagegen zahlreiche teils in Endothelzellen, teils in Leukocyten eingeschlossene Bakterien zu finden.

Die Anhäufung der Leukocyten in den Kapillaren nach Bakterieninjektionen wird auch von Borrel angegeben, welcher Tuberkelbacillen in die Ohrvene injicierte und das Kaninchen sofort nach der Injektion tötete; auch er findet die Bacillen in Leukocyten eingeschlossen: „A un fort grossissement, il est facile de voir que la plupart sont inclus dans les leucocytes", und bemerkt, dass der Einschluss ausserordentlich rasch erfolge. Bei Tieren, die er längere Zeit nach der Injektion tötete, findet er immer dieselben Resultate in den Lungenkapillaren, Vermehrung der Leukocyten, Einschluss der Bacillen. „Dans le poumon et par l'inoculation intraveineuse, cette incorporation des bacilles est de toute évidence, et je dois la considérer comme un fait démontré".

Ich möchte mich nicht ohne weiteres der Meinung anschliessen, dass die Leukocyten sich sofort nach Injektion von Bakterien auf diese stürzen und sie aufnehmen. Allerdings giebt Borrel im Gegensatz zu Werigo seiner Arbeit Tafeln bei, auf denen eine Anzahl mikroskopischer Präparate bei starker Vergrösserung gezeichnet sind; indessen ist bei der Deutung der mikroskopischen Bilder Vorsicht geboten, da man sich sehr leicht Täuschungen

hingiebt; in vielen Fällen lässt sich überhaupt nicht entscheiden, ob ein Bacillus innerhalb oder ausserhalb der Zelle liegt, in andern Fällen erscheinen bei oberflächlicher Durchsicht unter Benutzung der Mikrometerschraube Bacillen als inkorporiert, während bei genauerer Betrachtung sich herausstellt, dass sie der Zelle nur aufliegen. Ich habe bei der Durchmusterung meiner Präparate besonders auf diese Fehlerquellen geachtet und häufig Bilder gefunden, die ich als „mit Bacillen beklebte Leukocyten" im Protokoll vermerkte. Solche Bilder stimmen überein mit den von Kostenisch und Volkow beschriebenen, welche Borrel citiert und denen er nicht beistimmen zu können erklärt; diese Autoren fanden Leukocyten und Bacillen neben einander: „Les leucocytes n'affectent avec les bacilles que des rapports de voisinage. Nous n'avons pas pu nous convaincre que ces leucocytes engloberaient souvent les bacilles."

Ueberhaupt scheint dem mechanischen Element, dem zufälligen Nebeneinander eine weit grössere Bedeutung zuzukommen, als dem aktiven Fressen von Seiten der Leukocyten, und ich bin geneigt, den Vorgang, welcher sich im Tierkörper nach Bakterieninjektionen abspielt, in folgender Weise aufzufassen.

Die Injektion erzeugt zunächst eine Hypoleukocytose, welche der durch Einverleibung von Milzextrakt, Hemialbumose u. s. w. erzielten ganz ähnlich ist. Welches die hierbei chemisch wirksamen Stoffe sind, lasse ich dahingestellt. Diese Hypoleukocytose besteht darin, dass die Leukocyten in die Kapillaren getrieben und hier festgehalten werden. Damit stimmen die von Werigo und Borrel gemachten Angaben überein, und auch die von mir gefundenen Resultate enthalten eine Bestätigung dieser Beobachtung.

Das nächste Kapillargebiet, in welches die intravenös injicierten Bakterien gelangen, findet sich in den Lungen. Hier sind aber die Kapillaren dicht mit Leukocyten vollgestopft; dieser Umstand im Verein mit der Verlangsamung des Blutstromes in den Kapillaren bietet besonders günstige Umstände dafür, dass ein grosser Teil der Bakterien abfiltriert wird. Ein anderer Teil passiert die Lungen und kann nun in die Niere, die Leber, die Milz u. s. w.

gelangen und hier zurückgehalten werden. Die beim ersten Durchgang noch nicht zurückgehaltenen Bakterien gelangen mit dem Blutstrom wieder von neuem in die Lungen, und die kurze Kreislaufszeit, welche nach den Angaben von Hering und Vierordt für das Kaninchen 7,79 Sekunden beträgt, gestattet, dass dieser Vorgang sich mehrmals wiederholen kann, bis der Versuch durch Tötung des Tieres beendigt wird. Daher finden sich bei denjenigen Tieren, welche längere Zeit nach der Injektion getötet wurden, seltener Bakterien in den grösseren Gefässen (Tier 29 S. 18), als bei den sehr bald getöteten (Tier 37 S. 14).

In der Niere sind die Gefässe der Glomeruli besonders geeignet, Bakterien zurückzuhalten; mit der Auflösung des Vas afferens wird der Blutstrom verlangsamt, die vom Blut bespülte innere Gefässwand nimmt an Oberfläche zu, und der stark gewundene Verlauf der Glomeruluskapillaren gegenüber den gestreckter verlaufenden Gefässen der Marksubstanz ist wahrscheinlich auch nicht ohne Bedeutung. So erklärt sich der ausserordentlich in die Augen springende Unterschied in dem Bakteriengehalt der Glomeruli und der übrigen Gefässe, wie er sich in der Niere des Kaninchen 29 (S. 20) darbot. Leider konnte eine Untersuchung der Nieren anderer Tiere, bei denen sie wünschenswert gewesen wäre, aus äusseren Gründen nicht stattfinden.

Die in den Kapillaren befindlichen Bakterien kommen nun mit den hier reichlich vorhandenen Leukocyten vielfach in enge Berührung, sie kleben ihnen an und können auch durch die amöboide Bewegung in die Zelle hineingezogen werden. Da sie aber auch mit den Endothelzellen in Berührung kommen, so können auch hier Einschlüsse erfolgen, und es finden sich häufig mikroskopische Bilder, wo in einem Gesichtsfeld sowohl Endothelzellen wie auch Leukocyten mit eingeschlossenen Bakterien zu finden sind, ohne dass zwischen beiden Zellarten irgend eine Beziehung zu entdecken ist. Endlich haben die Bakterien auch Gelegenheit mit Erythrocyten in Berührung zu kommen und in der That sieht man auch häufig genug rote Blutkörperchen mit daran klebenden Bacillen (Tier 29 S. 20),

wie sie besonders in den Glomeruluskapillaren der Niere zu finden waren. Wenn solche Bilder sich bei roten Blutkörperchen seltener zeigen als bei weissen, so ist der Grund hierfür wohl in der grösseren „Viskosität“ der letzteren zu suchen, derselben Eigenschaft, welche bewirkt, dass die im strömenden Blut die Randzone einnehmenden Leukocyten sich auf der Gefässwand rollend fortbewegen, da sie an der Gefässwand leicht haften bleiben. Die Ursache, weshalb gerade die weissen Zellen dicht an der Wandung entlang laufen, ist nach den Untersuchungen von Schklarewski darin zu suchen, dass überhaupt in Kapillaren (z. B. von Glas) die specifisch leichtesten Körperchen aus körnchenreichen Gemischen durch den „Auftrieb“ an die Wand gedrängt werden, während die specifisch schwereren sich in der Mitte des Stromes halten. Ob diese Ursache auch für die Bakterien in Betracht kommt, vermag ich nicht zu entscheiden, doch halte ich es nicht für ausgeschlossen, da ich häufiger in Durchschnitten kleinerer Gefässe die Bakterien wandständig gelagert fand.

Bei Tier 14 wurden in einem Bronchiolus Blutkörperchen und wenige Bacillen gefunden. Dieser Befund ist offenbar so zu deuten, dass während der Injektion ein Kapillargefäss in der Schleimhaut des Bronchiolus platzte und so eine geringe Blutung in den Luftweg erfolgte. Erheblich kann diese Blutung nicht gewesen sein, weil niemals eine Blutung aus der Rachenhöhle bemerkt wurde. Bei andern Tieren habe ich Blutung in die Luftwege hinein bei der mikroskopischen Untersuchung nicht gefunden, was um so auffallender erscheinen könnte, weil bei anderen Tieren meist erheblich grössere Flüssigkeitsmengen injiciert wurden als bei Kaninchen 14 (8 ccm) zur Anwendung kamen. Indessen muss bemerkt werden, dass gerade dieses Tier eines der ersten war, bei welchem ich intravenöse Injektionen vornahm, und dass ich im Anfange der Untersuchungsreihe schneller, also auch unter höherem Druck injicierte als später.

Ich will hier noch mit einigen Worten auf den Befund bei den Kaninchen 4, 1 und 2 eingehen, welcher, wie ich schon vorher bemerkt habe, den Erwartungen nicht

entsprach. Es waren hier relativ sehr grosse Mengen von Streptokokken zur Verwendung gekommen und nach den Resultaten, welche die Organuntersuchung der übrigen Tiere geliefert hatte, mussten reichlich Streptokokken zu finden sein. Es haben sich aber nur in den Lungen zweifellos Kokken nachweisen lassen und auch hier nur in sehr geringer Zahl, während die Untersuchung der übrigen Organe im ganzen ein negatives Ergebnis hatte. Es fragt sich nun, welchem Umstande die Schuld hierfür beizumessen ist und da muss vor allem auf das lange Wachstum der Kultur aufmerksam gemacht werden, welche erst sechs Wochen nach der Infektion zur Verwendung kam;, es wird sich also wahrscheinlich um Kokken handeln, die zum grössten Teil abgestorben waren. Leider wurde von der Injektionsflüssigkeit keine neue Kultur angelegt, doch zeigt ein damals angefertigtes Deckglaspräparat, welches 20 Minuten mit Löfflerschem Blau behandelt wurde, die Streptokokken äusserst schwach gefärbt. Da nun Mikroorganismen in Schnitten sich schwerer färben als isoliert auf dem Deckglase, ferner die Schnitte nicht so lange gefärbt wurden wie das Deckglaspräparat, so scheint mir die Ursache für den mangelhaften Kokkenbefund in der schwachen Färbung der injicierten Streptokokken zu liegen.

Wenn ich im Vorstehenden die Bedeutung des mechanischen Momentes für die Einwirkung der Zellen auf die Bakterien besonders betont habe, so muss man doch berücksichtigen, dass diese günstigen mechanischen Verhältnisse erst durch das in den Bakterienproteïnen wirksame chemische Agens herbeigeführt werden. Bewirkt wird durch diesen chemischen Reiz die Hypo- und die sekundäre Hyperleukocytose, also Ansammlung der Leukocyten in den Kapillaren, welche nun dem freien Durchgang der Bakterien hinderlich werden. Alle von mir angegebenen mikroskopischen Befunde lassen sich aus der Annahme dieses mechanischen Hindernisses erklären. Die von Werigo und anderen mitgeteilten Bilder kann ich nur insoweit bestätigen, als sich thatsächlich schon sehr schnell nach der Injektion Zelleinschlüsse sowohl in Leukocyten als auch in Endothelzellen finden, doch ergiebt sich aus meinen Versuchen nicht, dass diese Einschlüsse in dem

von Werigo und Borrel hervorgehobenen Umfange vorkommen. Daher kann ich in der Thatsache, dass sich Einschlüsse von Bakterien sehr bald nach der Injektion vorfinden, eine Stütze für die Metschnikoffsche Phagocytentheorie nicht erblicken.

Die weitere Thatsache der Leukocytenansammlung in den Kapillaren ist ebenfalls nicht beweisend für ein aktives „Fressen" seitens der Zellen, da auch durch Einverleibung von Stoffen, die keine korpuskulären Elemente enthalten, die Leukocyten in die Kapillaren getrieben werden.

Dass die kapilläre Anhäufung der Leukocyten nach Bakterieninjektionen eine Bedeutung für die Vernichtung der eingedrungenen Schädlichkeiten hat, ist wahrscheinlich, doch ist bisher noch nicht erwiesen, welche Aufgabe ihr hierbei zufällt.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Stabsarzt und Privatdocent Dr. Goldscheider für die Anregung zu dieser Arbeit, für die gütige Unterstützung bei den Tierexperimenten sowie für die Kontrole der Präparate auch an dieser Stelle meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Litteratur.

1. **Borrel.** Tuberculose pulmonaire expérimentale. Ann. de l'inst. Pasteur 1893.
2. **Bouchard.** Théorie de l'infection. Verhdlg. d. X. internat. med. Kongr. Berlin 1890.
3. **Everard, Massart** et **Demoor.** Sur les modifications des leucocytes. Ann. de l'inst. Pasteur 1893.
4. **Fodor.** Die Fähigkeit des Blutes, Bakterien zu vernichten. Deutsche med. Wochschr. 1887 No. 34.
5. **Goldscheider.** Weitere Mitteilungen über die Leukocyten-Frage. Verhdlg. d. Physiol. Ges. zu Berlin 1893/94.
6. **Hess.** Untersuchungen zur Phagocytenlehre. Virchows Arch. 109.
7. **Jacob.** Ueber arteficielle Hyperleukocytose. Verhdlg. der Physiol. Ges. zu Berlin 1893/94.
8. **G. Klemperer.** Zur Kenntnis der natürlichen Immunität gegen Cholera. Deutsch. med. Wochschr. 1894 No. 20.
9. **A. Kossel.** Ueber die Lymphzellen. Deutsch. med. Wochenschr. 1894 No. 7.
10. **Kostenisch** et **Volkar.** Développement du tubercule expérimental. Arch. de méd. expérim. 1892.
11. **Landois.** Lehrbuch der Physiologie.
12. **Metschnikoff.** Ueber eine Sprosspilzkrankheit der Daphnien. Virchows Arch. 96.
13. **Metschnikoff.** Ueber die Beziehung der Phagocyten zu Milzbrandbacillen. Virchows Arch. 97.
14. **Rieder.** Beiträge zur Kenntnis der Leukocytose. Leipzig. Vogel 1892.
15. **Römer.** Die chemische Reizbarkeit der tierischen Zellen. Virchows Arch. 1892.
16. **Sanarelli.** Moyens de défense de l'organisme. Ann. de l'inst. Pasteur 1893.
17. **Schulz.** Experimentelle Untersuchungen über das Vorkommen und die diagnostische Bedeutung der Leukocyten. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 51.
18. **Virchow.** Der Kampf der Zellen und der Bakterien. Virchows Arch. 101.
19. **Werigo.** Les globules blancs comme protecteurs du sang. Ann. de l'inst. Pasteur 1892.
20. **Wooldridge.** Versuche über Schutzimpfung auf chemischem Wege. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1888.

Thesen.

I

Zur Erklärung des intracellulären Vorkommens von Bakterien nach intravenösen Bakterieninjektionen bedarf es nicht der Annahme einer Phagocytose.

II.

Der Ausfall der Purkinjeschen Augenbewegungen bei Taubstummen ist ein Beweis für die statische Funktion der halbzirkelförmigen Kanäle.

III.

Zur Erklärung des rasch eintretenden Todes nach ausgedehnten Verbrennungen sind die Veränderungen des Blutes von hervorragender Bedeutung.

Lebenslauf.

Robert Franz Müller, evangelischer Konfession, wurde am 26. Mai 1871 als Sohn des Kaufmanns Franz Oswald Müller und dessen Ehefrau Emma, geb. Wehder, zu Berlin geboren. Daselbst besuchte er das Luisenstädtische Gymnasium, welches er Ostern 1890 mit dem Zeugnis der Reife verliess. Vom 1. April bis 1. Oktober 1890 diente er als Einjährig-Freiwilliger bei der 7. Kompagnie des 3. Garde-Regiments z. F. Von Ostern 1890 bis Ostern 1892 studierte er in Berlin, dann ein Semester in Freiburg im Breisgau, seit Michaelis 1892 wieder in Berlin. Am 5. März 1892 bestand er die ärztliche Vorprüfung, am 16. Februar 1894 das Tentamen medicum, am 23. Februar 1894 das Examen rigorosum.

Während seiner Studienzeit besuchte er die Vorlesungen, Kliniken und Kurse folgender Herren:

in Freiburg: Reinhold, Ritschl, Sonntag, Wiedow, Ziegler;

in Berlin: v. Bergmann, E. du Bois-Reymond, B. Fränkel, Gad, Gebhardt, Gerhardt, Goldscheider, Hartmann(†), Hertwig, v. Hofmann(†), Jolly, Krabbe, Lassar, Leyden, Liebreich, Olshausen, Paulsen, Rubner, Schlange, Schweigger, Senator, Silex, R. Virchow, Waldeyer, Winter.

Im März und April 1892 widmete er sich unter Leitung des Herrn Dr. Goldscheider experimentellen Arbeiten im Laboratorium der I. medicinischen Klinik, deren Ergebnisse „Zur Physiologie und Pathologie des Lesens“ in der Zeitschrift für klinische Medicin (1893 Bd. XXIII) erschienen. Nachdem er im Winter 1892/93 unter Herrn Geheimrat Waldeyer als anatomischer Demonstrator thätig gewesen war, beschäftigte er sich als Famulus auf der I. medicinischen Klinik, in der chirurgischen Poliklinik des städtischen allgemeinen Krankenhauses im Friedrichshain und in der Kgl. Universitätspoliklinik für Kinderkrankheiten.

Seinen verehrten Lehrern spricht der Verfasser an dieser Stelle seinen ergebensten Dank aus.